

EFEK KOMBINASI INFUSA DAUN SAMBILOTO, SALAM, KAYU MANIS, DAN RIMPANG TEMULAWAK TERHADAP KADAR HDL DAN LDL SERUM TIKUS WISTAR JANTAN MODEL HIPERGLIKEMIA

Wahyu Rhomadon*, Rima Zakiyah**, Dini Sri Damayanti**

*Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang

**Staf Pengajar Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang

Email: rhomadonw@gmail.com

ABSTRAK

Pendahuluan: Diabetes melitus (DM) berkaitan dengan gangguan metabolisme lemak yang menyebabkan peningkatan VLDL, LDL dan penurunan HDL. Sambiloto, daun salam, kayu manis, dan rimpang temulawak (SSKT) memiliki potensi antihiperlipidemia, antioksidan dan antihiperqlikem ia. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui potensi SSKT sebagai antihiperqlikem ia pada DM.

Metode: Eksperimental laboratorium secara *in vivo* dengan desain *control group post test only* menggunakan tikus Wistar jantan usia 2-3 bulan. Tikus dibagi dalam lima kelompok yaitu kontrol negatif, kontrol positif, dan kelompok perlakuan. Induksi hiperglikemia menggunakan STZ dosis 25 mg/kgBB secara berulang. Kombinasi infusa SSKT diberikan per sonde selama 30 hari dengan dosis 125 mg/kgBB, 250 mg/kgBB, 500 mg/kgBB per hari. Pemberian ekstrak dilakukan setelah hewan coba mengalami hiperglikemia. Pada akhir penelitian dilakukan pengambilan darah untuk pemeriksaan kadar HDL serum menggunakan alat Abx pentra HDL direct Pentra C200, Sedangkan untuk pemeriksaan kadar LDL serum menggunakan alat Abx pentra LDL direct Pentra C200. Hasil data HDL dianalisis menggunakan *Kruskal Wallis*, dan LDL dianalisis menggunakan *One Way ANOVA* dilanjutkan dengan uji *Post Hoc LSD*. Hasil dikatakan signifikan bila ($p < 0.05$).

Hasil: STZ 25 mg dan HFD 10% tidak menurunkan kadar HDL dan meningkatkan kadar LDL secara signifikan. Tidak ada perbedaan yang signifikan antara kelompok positif dengan perlakuan terhadap kadar HDL dan LDL serum. Terdapat kecenderungan semakin tinggi dosis ekstrak SSKT yang diberikan akan menurunkan kadar LDL serum tikus model hiperglikemia.

Kesimpulan: Pemberian ekstrak kombinasi infusa SSKT tidak dapat meningkatkan kadar HDL dan menurunkan kadar LDL serum tikus model hiperglikemia.

Kata kunci: *Sambiloto, daun salam, kayu manis, rimpang temulawak, hiperglikemia, kadar HDL dan LDL serum*

COMBINATION EFFECTS OF INFUSION SAMBILOTO, BAY LEAF, CINNAMON, AND GINGER RHIZOME ON HDL AND LDL SERUM IN MALE RATS MODEL HYPERGLYCEMIA

Wahyu Rhomadon*, Rima Zakiyah**, Dini Sri Damayanti**

*Faculty of Medicine, University of Islam Malang

**Medical Faculty Lectures of Malang Islamic University

Email: rhomadonw@gmail.com

ABSTRACT

Introduction: Diabetes mellitus (DM) is associated with impaired fat metabolism which causes an increase in VLDL, LDL and decreased HDL. Sambiloto, bay leaves, cinnamon, and ginger rhizome (SSKT) have the potential for antihyperlipidemia, antioxidants and antihyperglycemia. This study aims to determine the potential of SSKT as antihyperglycemia in DM.

Methods: Experimental laboratory *in vivo* with the control group post test only design using male Wistar rats aged 2-3 months. Mice were divided into five groups: negative control, positive control, and treatment group. The combination of infusion is given per sonde for 30 days at a dose of 125 mg / kg, 250 mg / kg body weight, 500 mg / kg body weight per day. Examination of HDL levels using the Abx Pentra HDL direct Pentra C200 device, while for LDL level examination using the Abx pentra LDL direct Pentra C200 device. The results of HDL data were analyzed using *Kruskal Wallis*, and LDL was analyzed using *One Way ANOVA* followed by *Post Hoc LSD* test. The results are said to be significant if ($p < 0.05$).

Result: STZ 25 mg and 10% HFD could not reduce HDL levels and increase LDL levels significantly. There were no significant differences between the positive groups with treatment of serum HDL and LDL levels.. There is a tendency that the higher dose of SSKT extract given will reduce serum LDL levels in hyperglycemia mice.

Conclusion: The appropriation of SSKT infusion combination extract could not increase HDL levels and reduce serum LDL levels in hyperglycemic mice.

Keywords: *Sambiloto, bay leaves, cinnamon, ginger rhizome, hyperglycemia, HDL and LDL serum levels*

PENDAHULUAN

Diabetes Melitus adalah penyakit yang ditandai dengan adanya hiperglikemia¹. Hiperglikemia kronis akan mengakibatkan kelainan metabolik sehingga terjadi komplikasi pada organ tubuh², seperti penyakit jantung, neuropati, retino diabetikum, ulkus kaki, gagal ginjal, stroke, hingga kematian³. Data dari WHO memperlihatkan adanya peningkatan jumlah pengidap diabetes mellitus dari 108 juta pada tahun 1980 menjadi 422 juta pada tahun 2014. Jumlah kematian yang disebabkan oleh diabetes mellitus pada tahun 2015 mencapai 1,6 juta jiwa (WHO, 2017). Angka tersebut membuktikan bahwa diabetes melitus merupakan penyakit berbahaya dan dapat bertambah setiap tahunnya, sehingga harus dilakukan upaya pengendalian sebagai tujuan untuk mengurangi beban bagi individu dan pemerintah (Depkes, 2014).

Salah satu faktor resiko untuk terjadinya DM tipe 2 adalah obesitas. Obesitas akan meningkatkan resiko terjadinya resistensi insulin akibat ketidakseimbangan antara kebutuhan insulin dan pemenuhan oleh sel beta pankreas. Adanya resistensi insulin akan menyebabkan terjadinya peningkatan lipolisis sehingga jumlah lemak bebas (FFA) didalam darah meningkat dan masuk kedalam hepar⁴. Peningkatan FFA didalam hepar akan mengakibatkan peningkatan VLDL yang berujung pada peningkatan LDL. Pembentukan LDL yang terus meningkat menyebabkan terjadinya penurunan jumlah HDL. HDL berfungsi untuk mengangkut LDL kembali ke hepar. Tingginya LDL dan rendahnya kadar HDL meningkatkan resiko terjadinya komplikasi DM berupa aterosklerosis⁵.

Obat antihiperglikemia yang mempunyai efek sebagai antihiperlipidemia contohnya yaitu golongan biguanid, dan *glukagon like peptide-1* (GLP-1) agonis⁶. Namun biguanid mempunyai efek gangguan pada saluran cerna sedangkan glp-1 agonis harganya mahal⁷, maka diperlukan upaya untuk mencari sumber obat alternatif yang berasal dari bahan alam.

Indonesia adalah salah satu negara dengan keanekaragaman hayati yang berlimpah. Beberapa penelitian telah dilakukan dengan tujuan untuk mencari tanaman obat anti diabetes. Kombinasi dari daun salam, sambiloto, kayu manis dan rimpang temulawak (SSKT) telah dikembangkan oleh Klinik Saintifikasi Jamu Hortus Medicus Tawangmangu sebagai terapi kuratif herbal antidiabetes⁹, namun bagaimana mekansime kerjanya sebagai antidiabetes belum pernah diteliti. Pada penelitian sebelumnya terbukti bahwa daun salam, kayu manis dan sambiloto memiliki senyawa fenol yaitu saponin dan flavonoid yang berfungsi sebagai antihiperglikemia, antihiperlipidemia, dan antioksidan^{10,11,12}. Sedangkan, untuk rimpang temulawak sendiri memiliki senyawa kurkumoid yang mempunyai efek modulator sistem kekebalan tubuh, antihiperglikemia¹³ dan antioksidan¹⁴. Berdasarkan fakta tersebut di atas, maka penelitian ini bertujuan

untuk membuktikan efek kombinasi herbal daun sambiloto, salam, kayu manis dan rimpang temulawak meningkatkan kadar HDL dan menurunkan kadar LDL serum tikus model hiperglikemia.

METODE

Penelitian ini dilakukan dengan metode *in vivo* dengan desain penelitian *control group post test only*. Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Biomedik FK UMM dan *Animal House* FK UNISMA pada bulan Januari 2018. Selanjutnya dilakukan di Laboratorium Terpadu FK Universitas Islam Malang pada bulan Februari 2018. Lalu, dilakukan di Laboratorium Patologi Klinik Universitas Brawijaya pada bulan Mei 2018. Penelitian ini telah disetujui secara etik oleh Komisi Etik Penelitian Universitas Brawijaya dengan nomor 856-KEP-UB pada tanggal 5 Desember 2017.

Penelitian ini menggunakan tikus *Rattus norvegicus* strain Wistar dengan kriteria inklusinya adalah tikus sehat, berusia 2-3 bulan, jantan dan berat badan antara 120-200 gram yang diaklimatisasi selama 7 hari serta diberi makan dan minum standart laboratorium. Tikus dibagi menjadi 5 kelompok yang terdiri dari kelompok negatif (KN), kelompok positif (KP) dan kelompok perlakuan dengan masing-masing kelompok berisi 5 tikus.

Induksi Hiperglikemi

Tikus model Hiperglikemia adalah tikus yang diinduksi dengan diet tinggi fruktosa (HFD) dan injeksi *Streptozotocin* (STZ). Pemberian HFD 10% dilakukan selama 14 hari¹⁵. Selanjutnya STZ diberikan dosis rendah (25 mg/kgBB) berulang secara intraperitoneal dan dilakukan pengukuran gula darah 3 hari pasca induksi. Sebelum injeksi STZ tikus dipuasakan selama 16 jam. Pemeriksaan kadar glukosa darah puasa 72 jam setelah diinduksi STZ. Tikus mengalami hiperglikemia apabila kadar gula darah puasa ≥ 126 mg/dl. Dilakukan evaluasi ulang terhadap kadar gula darah puasa apabila tikus belum mengalami hiperglikemia. Pemberian HFD dilanjutkan sampai selesai penelitian selama 30 hari.

Pembuatan Ekstrak Kombinasi Infusa SSKT

Simplisia sambiloto, daun salam, kayu manis, dan rimpang temulawak diperoleh dari Balai Materi Batujawa Timur. Simplisia diinfusa dengan cara serbuk sambiloto 50 g, daun salam 30 g, kayu manis 10 g, dan rimpang temulawak 30 g dalam 1200 ml air dipanaskan pada suhu 90°C selama 10 menit¹⁶. Hasil infusa yang diperoleh dievaporasi pada suhu 80°C¹⁷. Selanjutnya di oven pada suhu 45°C hingga menjadi ekstrak pasta. Ekstrak pasta yang diperoleh dikonversikan kedalam kebutuhan tikus perhari dengan dikalikan 0,018. Didapatkan 3 hasil yang dibagi kedalam 3 kelompok perlakuan dengan dosis 125 mg/kgBB, 250 mg/kgBB, dan 500 mg/kgBB

yang dalam pemberiannya dicampur dengan 1 cc air per sonde dan diberikan selama 30 hari. Pemberian ekstrak dilakukan setelah hewan coba mengalami hiperglikemia.

Pengambilan Sampel Darah dan Pemeriksaan kadar HDL dan LDL

Tikus difiksasi dalam posisi supinasi, kemudian dilakukan anestesi menggunakan ketamin intramuscular (IM) dengan dosis 40 mg/kgBB hingga terbius. Selanjutnya harus segera dilakukan pembedahan agar jantung tidak berhenti berdetak. Tikus dibedah secara vertikal mengikuti linea media dari abdomen menuju ke toraks dengan gunting sampai seluruhnya terbuka. Darah diambil dari jantung tikus dengan spuit 5 cc, kemudian langsung dimasukkan ke dalam vacutainer tanpa anti koagulan (EDTA) untuk pemeriksaan serum. Vacutainer didiamkan selama 30 menit pada suhu kamar. Selanjutnya vacutainer disentrifugasi selama 15 menit dengan kecepatan 4000 rpm.

Pemeriksaan kadar HDL menggunakan alat Abx pentra HDL direct Pentra C200¹⁸, Sedangkan untuk pemeriksaan kadar LDL menggunakan alat Abx pentra LDL direct Pentra C200¹⁹. Hasil absorbansi sampel dan standar diukur dengan spektrofotometer pada panjang gelombang λ 500 nm²⁰.

Teknik Analisa Data

Data HDL dan LDL serum dianalisa menggunakan *Kruskal Wallis* dan dilanjutkan dengan uji *Post Hoc* LSD Tamhane. Hasil dikatakan bermakna bila $p < 0.05$. Analisa data dilakukan dengan menggunakan software statistik SPSS.

HASIL DAN ANALISA DATA

Karakteristik hewan coba yang digunakan dapat dilihat pada tabel 1

Tabel 1. Karakteristik sampel penelitian

| Kelompok | Kontrol Negatif (KN) | Kontrol Positif (KP) | Kelompok Perlakuan 1 (KP 1) | Kelompok Perlakuan 2 (KP 2) | Kelompok Perlakuan 3 (KP 3) |
|--|----------------------|----------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| Usia Awal (bulan) | 2-3 | 2-3 | 2-3 | 2-3 | 2-3 |
| Berat Badan Awal (gram) | 120-200 gram | 120-200 gram | 120-200 gram | 120-200 gram | 120-200 gram |
| Pemberian Ekstrak | - | - | Sonde (+) | Sonde (+) | Sonde (+) |
| Dosis Ekstrak (mg/kgBB) | - | - | 125 | 250 | 500 |
| Lama Adaptasi | 7 hari | 7 hari | 7 hari | 7 hari | 7 hari |
| Rerata BB Akhir (gram) | 340.80 | 219.80 | 297.00 | 280.40 | 246.60 |
| Rerata GDA Awal (sebelum perlakuan) (mg/dL) | 90.00 ± 8.25 | 98.00 ± 3.24 | 83.20 ± 11.73 | 100.60 ± 8.20 | 108.40 ± 7.20 |
| Rerata GDP (Hiperglikemia) (mg/dL) | 103.20 ± 5.37 | 172.80 ± 35.77 | 205.60 ± 75.85 | 229.20 ± 57.02 | 135.60 ± 5.40 |
| Rerata GDP Akhir (Setelah Pemberian Ekstrak) (mg/dL) | 97.00 ± 3.24 | 107.00 ± 12.03 | 96.60 ± 5.16 | 101.60 ± 15.51 | 117.60 ± 17.80 |

Keterangan :

Data dalam mean \pm SE

K N : Kelompok negatif

K P : Kelompok positif

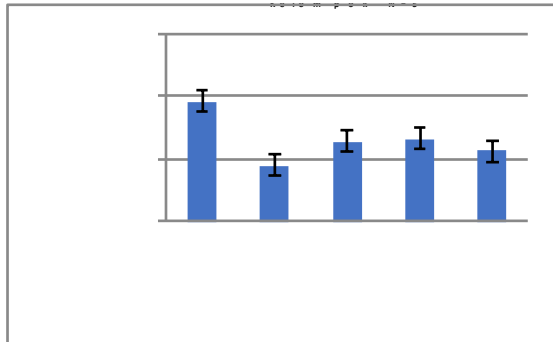
K P 1 : Kelompok Hiperglikemia + pemberian infusa kombinasi Sambiloto, Daun Salam, Kayu Manis, dan Rimpang Temulawak 125 mg/kg BB/hari

K P 2 : Kelompok Hiperglikemia + pemberian infusa kombinasi Sambiloto, Daun Salam, Kayu Manis, dan Rimpang Temulawak 250 mg/kg BB/hari

K P 3 : Kelompok Hiperglikemia + pemberian infusa kombinasi Sambiloto, Daun Salam, Kayu Manis, dan Rimpang Temulawak 500 mg/kg BB/hari

Efek Ekstrak Kombinasi Infusa SSK T Terhadap Kadar LDL Serum Tikus Hiperglikemi

Dari penelitian ini didapatkan nilai kadar LDL serum tikus baik sebagai kontrol negatif, kontrol positif, maupun sebagai kelompok perlakuan. Hasil yang didapatkan, sebagai berikut:



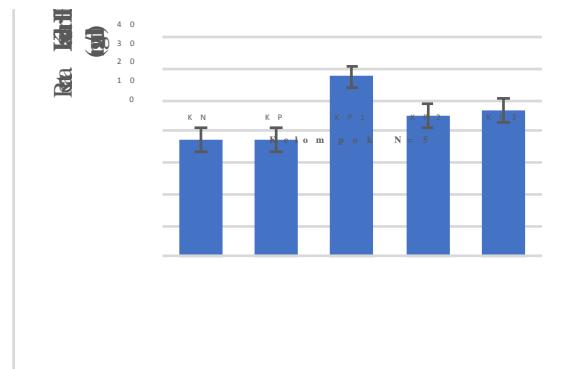
Keterangan : KN dan KP menunjukkan perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$, LSD)

Gambar 1. Histogram kadar LDL serum pada tikus hiperglikemi yang telah diberikan infusa kombinasi SSK T

Berdasarkan data histogram didapatkan bahwa kadar LDL tikus wistar jantan pada kelompok kontrol positif (KP) menunjukkan hasil yang lebih rendah dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif (KN) secara signifikan ($p < 0,05$). Pada kelompok perlakuan terdapat penurunan kadar LDL pada setiap kelompok perlakuan (KP1, KP2, KP3) namun tidak berbeda signifikan ($p > 0,05$). Kadar LDL paling rendah pada KP3.

Efek Ekstrak Kombinasi Infusa SSK T Terhadap Kadar HDL Serum Tikus Hiperglikemi

Dari penelitian ini didapatkan nilai kadar HDL serum tikus baik sebagai kontrol negatif, kontrol positif, maupun sebagai kelompok perlakuan. Hasil yang didapatkan, sebagai berikut:



Keterangan : tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada semua kelompok ($p > 0,05$)

Gambar 2. Histogram kadar HDL serum pada tikus hiperglikemi yang diberikan infusa kombinasi SSK T

Berdasarkan data histogram didapatkan bahwa kadar HDL serum tidak berbeda signifikan antara KN, KP, dan KP1, KP2, KP3 ($p \geq 0,05$). Namun, terdapat peningkatan kadar HDL yang tinggi pada KP1.

PEMBAHASAN

Karakteristik Sampel

Hewan coba yang digunakan pada penelitian adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) strain Wistar berjenis kelamin jantan dan berumur 2-3 bulan dengan berat badan 120-200 gram. Penggunaan tikus Wistar jantan oleh karena hewan ini mudah didapatkan, mudah beradaptasi, dan mudah dibiakkan²⁰. Selain itu, tikus ini memiliki sensitifitas yang tinggi terhadap obat, lebih tahan pada berbagai perlakuan maupun kondisi lingkungan laboratorium²¹. Tikus Wistar juga memiliki DNA yang mirip dengan manusia²². Menurut penelitian Furman (2015), jenis tikus yang sensitif terhadap induksi *streptozotocin* adalah strain *Sprague Dawley* dan Wistar²³.

Berat badan dapat mencerminkan kondisi kesehatan hewan coba²⁴. Pada penelitian ini menggunakan berat badan tikus awal 120-200 gram dan terjadi peningkatan berat badan di akhir penelitian dibandingkan pada awal penelitian.

Dalam penelitian ini menggunakan 5 ekor tikus tiap kelompok yang dipelihara dalam kandang setiap satu ekor tikus ditempatkan pada satu kandang untuk mencegah stress, tidak terjadi bias, penularan penyakit, dan perkawinan antar tikus. Namun karena keterbatasan di laboratorium maka selama 2 minggu awal penelitian tidak dapat dilakukan satu ekor satu kandang secara optimal²⁵.

Pada penelitian ini dilakukan adaptasi terhadap tikus selama 7 hari yang bertujuan untuk penyesuaian tikus terhadap kondisi lingkungan tempat pelaksanaan penelitian. Kondisi dan variabel lingkungan dibuat seragam mungkin antar kelompok untuk meminimalisir efek lingkungan terhadap kondisi tikus.

Penelitian ini menggunakan HFD (*High Fructose Diet*) dan STZ (*Streptozotocin*) untuk menginduksi terjadinya hiperglikemia pada tikus. Hal ini mengacu pada penelitian sebelumnya oleh Bagus *et al* (2015), Adriawan *et al* (2014), dan Rachmawati *et al* (2015). Bahwa pemberian *high fructose diet* merupakan kontributor utama terjadinya resistensi insulin^{26,27,28}. Fruktosa diabsorpsi melalui *glucose transporter 2* (GLUT 2) dan GLUT 5 menuju sistemik untuk dimetabolisme dalam hepar melalui fruktolisis menghasilkan glukosa, laktat, *free fatty acid* (FFA), trigliserida (TG), *uric acid* (UA), dan *methylglyoxal* (MG)²⁹. Metabolisme fruktosa berbeda dengan glukosa, kecepatan absorpsi fruktosa lebih cepat daripada glukosa³⁰. Selain itu, berbeda halnya dengan glukosa, fruktosa tidak menstimulasi pelepasan insulin³⁰. *Streptozotocin* melalui GLUT 2 masuk kedalam intraseluler sel beta pankreas dan mengubah DNA sel beta pankreas yang menyebabkan destruksi sel beta pankreas³¹. Selain itu STZ juga mampu membentuk oksigen reaktif yang berkontribusi juga pada kerusakan sel beta pankreas³¹. Dosis STZ yang digunakan dalam penelitian ini adalah dosis rendah secara berulang sebesar 25 mg/kgBB yang mengacu pada penelitian Reheim *et al.* (2014)¹⁷.

Pada akhir penelitian terjadi peningkatan berat badan yang cukup tinggi pada kelompok kontrol normal dibandingkan kontrol positif. Diet tinggi fruktosa akan meningkatkan kadar glukosa dalam darah, sehingga memicu pengeluaran insulin. Insulin akan menyebabkan penurunan produksi Neuropeptida Y dari intestinal sehingga menekan pusat lapar³². Dengan demikian nafsu makan pada kelompok positif menjadi berkurang sehingga peningkatan berat badan lebih rendah dibandingkan kontrol negatif. Peningkatan berat badan akan berdampak terhadap peningkatan kadar lipid dalam darah. Asupan makan secara berlebihan tanpa diimbangi aktifitas yang cukup akan menyebabkan terjadinya keseimbangan energi yang bersifat positif, sehingga terjadi penurunan *energy expenditure* dan peningkatan deposit lemak di jaringan lemak terutama lemak visceral (Galgani, 2010)³³. Peningkatan lemak visceral akan meningkatkan produksi FFA akibat adanya inflamasi ringan yang bersifat kronis. Peningkatan FFA akan memicu produksi lipoprotein hepar sehingga meningkatkan kadar VLDL, LDL, kolesterol dan trigliserida dalam darah dan penurunan kadar HDL (Marwati, 2012)³⁴. Berdasarkan pernyataan di atas, peneliti menduga penurunan berat badan pada kelompok positif berpengaruh pada kadar LDL. Kelompok kontrol positif lebih rendah bandingkan kontrol negatif serta kadar HDL yang tidak berbeda signifikan.

Efek Induksi STZ dan HFD Terhadap Kadar LDL dan HDL Serum Tikus Wistar Jantan Hiperglikemia

Induksi hiperglikemia menggunakan STZ dengan dosis 25 mg/kgBB tikus dan HFD dengan dosis 10% secara berulang. Induksi ini sudah menimbulkan efek hiperglikemia yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa puasa setelah induksi pada kelompok kontrol positif dibandingkan kontrol negatif. Namun demikian pada akhir penelitian pada kelompok positif terjadi penurunan kadar glukosa yang kembali normal. Kondisi ini diduga karena adanya mekanisme adaptasi sel beta pankreas terhadap kerusakan. Sebuah teori menunjukkan bahwa regenerasi sel beta pankreas pada tikus perlahan dapat terjadi pada 5-7 hari pasca penginduksian hiperglikemia³⁵. Normalnya fungsi pankreas akan berdampak pada normalnya produksi insulin, sehingga mampu menyebabkan terjadinya lipogenesis dan memicu penurunan kadar LDL dalam darah³⁶.

Faktor lain yaitu adanya perbedaan metode induksi yang dilakukan dengan penelitian lain. Fatmawati (2008)³⁷ membuktikan bahwa kadar LDL meningkat dan HDL menurun pada tikus hiperglikemia yang diinduksi Aloksan 1.6% yang dilarutkan dalam NaCl 0,09% dan diinjeksikan sebanyak 1 ml secara subkutan. Penelitian lain yang dilakukan oleh Tavares de Almeida (2012)³⁸ membuktikan adanya peningkatan LDL serum dan penurunan HDL serum secara signifikan pada tikus model hiperglikemi yang diinduksi STZ dosis 60 mg/kgBB tikus. Dibandingkan kelompok normal. Thirunavukkarasu (2004)³⁹ membuktikan bahwa kadar LDL lebih tinggi dan HDL lebih rendah secara signifikan pada tikus model hiperglikemi yang diinduksi HFD dibandingkan normal. Dosis HFD yang digunakan adalah 60 gr/100 gr pakan. Penelitian yang dilakukan Harsa (2014)⁴⁰ membuktikan bahwa diet tinggi lemak berpengaruh pada profil lipid yaitu meningkatkan LDL dan menurunkan HDL secara bermakna. Dosis diet tinggi lemak yang diberikan adalah 300 gram lemak babi, dan 200 gram kuning telur bebek dalam 100 ml aquades dan carboxymethyl cellulose (CMC) 0,5% sebanyak 1 ml.

Berdasarkan fakta di atas dapat dijelaskan bahwa kadar LDL kelompok kontrol positif lebih rendah bandingkan kontrol negatif serta kadar HDL yang tidak berbeda signifikan antara kedua kelompok diduga disebabkan adanya proses perbaikan pankreas, induksi HFD dan STZ yang kurang pada waktu penelitian serta diet makan yang diberikan bukan merupakan diet tinggi lemak.

Efek Ekstrak Kombinasi Infusa SSKT Terhadap Kadar LDL Serum Tikus Wistar Jantan Hiperglikemia

Hasil uji statistik pada penelitian ini menunjukkan KP1, KP2, dan KP3 tidak didapatkan perbedaan yang signifikan bila dibandingkan dengan KP maupun diantara ketiganya. Di antara ketiga kelompok perlakuan tersebut, KP3 memiliki kadar LDL paling rendah.

Pada penelitian yang dilakukan oleh Widyawati (2007) berbagai kandungan sambiloto dapat meningkatkan kerja hepar dan pankreas, mencegah terjadinya hiperglikemia, dan menurunkan LDL serum. Sambiloto mengandung flavonoid dan lakton dengan komponen utama *andrographolid*. Selain itu terdapat *deoxyandrographolid*, *neoandrographolid*, alkaneketon aldehyd. Sambiloto memiliki efek hepatoprotektif dan antioksidan. Hal ini dilihat dari caranya memproteksi aktivitas enzim superoxide dismutase, katalase dan glutathione. Selain itu sambiloto mampu mencegah kerusakan hati secara morfologi, biokimia dan fungsional.

Nugraha (2011) menjelaskan salam memiliki kandungan Quercetin yang dianggap memiliki efek setara dengan simvastatin dan dapat menyebabkan penurunan LDL pada kelompok tikus dengan hiperglikemia. Quercetin memiliki efek mengurangi kandungan alfa-tokoferol yang terdapat di dalam partikel LDL sehingga dapat menghambat oksidasi LDL yang sebelumnya telah dimodifikasi oleh makrofag. Quercetin dianggap memiliki efek setara dengan simvastatin dan dapat menyebabkan penurunan LDL pada kelompok tikus dengan hiperglikemia.

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan Ummah (2015) kayu manis dapat menurunkan kadar glukosa darah dan LDL serum tikus. Kayu manis mempunyai kandungan utama yaitu polifenol dan *cinnamaldehyde*. Polifenol dengan komponen *Methylhydroxy chalcone polymer* (MHCP) dapat merangsang autofosforilasi reseptor insulin dan menurunkan sensitifitas insulin dengan meningkatkan ekspresi PPAR. *Cinnamaldehyde* melalui GLUT 4 dapat meningkatkan transpor glukosa masuk ke dalam sel lemak dan sel otot rangka sehingga menurunkan hiperglikemi.

Temulawak cukup terkenal dengan kandungan xanthorrhizol dan kurkumin. Xanthorrhizol mampu meningkatkan sensitivitas insulin secara signifikan serta mereduksi glukosa, asam lemak bebas dan trigliserida (Kim, 2014). Kurkumin memiliki dapat menstimulasi enzim *hepatic cholesterol-7-alpha-hydroxylase* atau CYP7A1. Peningkatan enzim ini akan meningkatkan katabolisme kolesterol dengan cara mengkatalisasi perubahan kolesterol menjadi garam empedu yang terdapat di sel hepar. Hal tersebut akan meningkatkan kerja reseptor LDL dan menurunkan LDL plasma. Selain itu terjadi pula aktivasi PPAR- γ yang mampu meningkatkan SRBP-1 dalam hati sehingga reseptor LDL meningkat. Aktivasi PPAR- γ akan menyebabkan terstimulasinya PPAR- α yang selanjutnya akan meningkatkan kadar HDL (Budiarto, 2017).

Berdasarkan penjelasan diatas, kombinasi herba tersebut diharapkan dapat menurunkan kadar LDL, namun pada penelitian ini didapatkan hasil yang tidak signifikan.

Efek Ekstrak kombinasi Infusa SSKT Terhadap Kadar HDL Serum Tikus Wistar Jantan Hiperglikemia

Kadar HDL serum didapatkan hasil tidak signifikan pada seluruh kelompok. Hal ini menunjukkan bahwa dosis ekstrak kombinasi sambiloto, salam, kayu manis, dan temulawak tidak berpengaruh terhadap kadar HDL serum.

Pada penelitian yang dilakukan fatmawati (2008) menunjukkan adanya hasil yang signifikan dalam meningkatkan kadar HDL serum setelah tikus hiperglikemi diberi ekstrak daun sambiloto. Selain zat aktif *andrographolid* yang telah dijelaskan sebelumnya, zat aktif lain yang berperan penting dalam meningkatkan HDL adalah tanin. Tanin memiliki efek mengurangi penyerapan makanan pada mukosa usus sehingga mengurangi penyerapan lemak pada makanan (Kunto, 2006 dalam Fatmawati, 2008).

Fitriani (2014) menjelaskan bahwa HDL mengalami penurunan yang cukup banyak setelah diberi ekstrak daun salam dibandingkan tikus dengan hiperglikemia. Kandungan flavonoid dalam daun salam mampu berfungsi sebagai antioksidan. Selain itu, flavonoid dapat meningkatkan produksi Apo A1. Peningkatan tersebut akan memberikan efek peningkatan HDL dan penurunan LDL menjadi tidak rentan terhadap radikal bebas. Selain itu, flavonoid akan menghambat sekresi Apo B-100 sehingga akan menurunkan pembentukan VLDL dan LDL. Oleh karena itulah secara tidak langsung daun salam akan menurunkan kadar LDL.

Shofiati (2013), menunjukkan adanya perbedaan bermakna dalam kelompok kontrol, kelompok hiperglikemi, dan kelompok dengan pemberian kayu manis. Kadar HDL pada kelompok dengan kayu manis lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol karena ekstrak kayu manis memiliki *cinnamate* yang berfungsi menghambat HMG-CoA reduktase hepar dan menurunkan peroksidasi lipid hepar yang mempunyai mekanisme kerja yang sama dengan obat golongan statin.

Rimpang temulawak mengandung berbagai komponen kimia diantaranya kurkuminoid yang didalamnya terdapat zat kuning (kurkumin), yang telah dibuktikan sebagai antioksidan, antiinflamasi, dan antihiperkolesterol (Tjahjono, 2017). Kurkumin menghambat enzim HMG-CoA reduktase dan mengakibatkan penurunan sintesis kolesterol dan juga terjadi peningkatan reseptor LDL pada membran hepatosit. Dengan efek hambatan enzim HMG-CoA *reductase* juga dapat menurunkan kadar kolesterol total dan menaikkan kadar kolesterol HDL (bogman, 2001).

Berdasarkan data diatas didapatkan kadar HDL yang tidak signifikan, hal ini terjadi karena ekstrak SSKT tidak dapat meningkatkan HDL dan menurunkan LDL karena dosis SSKT yang diberikan kurang dan diet yang digunakan bukan merupakan diet tinggi lemak. Selain itu, hal ini dapat disebabkan karena adanya regenerasi pankreas yang ditandai dengan kembalinya kadar glukosa menjadi normal pada akhir penelitian (Anas, 2013).

KESIMPULAN

Pemberian ekstrak kombinasi infusa SSKT tidak dapat meningkatkan kadar HDL dan menurunkan kadar LDL serum tikus model hiperglikemia.

SARAN

Pada penelitian diharapkan:

1. Meningkatkan dosis HFD lebih dari 10% dan STZ lebih dari 25 mg untuk menimbulkan kerusakan pada sel beta pankreas lebih banyak sehingga kondisi hiperglikemia dapat dipertahankan lebih lama.
2. Menggunakan tambahan induksi diet tinggi lemak untuk mengetahui efek kombinasi herba terhadap metabolisme lipid
3. Meningkatkan dosis ekstrak kombinasi infusa sambiloto, daun salam, kayu manis, dan rim pang temulawak untuk mengetahui efeknya sebagai anti hiperlipidemia

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih disampaikan kepada IOM dan FK yang telah mendanai penelitian. Ucapan terima kasih juga disampaikan kepada dosen pembimbing, staf laboratorium, dan kelompok penelitian yang telah membantu dalam penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kresnadi, Stress Hiperglikemia. Mataram. Fakultas Kedokteran Mataram. 2017.
2. Depkes RI. Profil Kesehatan 2007. Departemen Kesehatan RI. 2007.
3. Depkes RI. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Kesehatan Dasar. Jakarta. 2014
4. Vijayaraghavan. Treatment of dyslipidemia in patients with type 2 diabetes. *Lipids in health and disease*. 2010.
5. Jonathan. Diabetes Dyslipidemia. Macester, UK. 2016.
6. Diani. Tatalaksana Metformin Diabetes Melitus Tipe 2 Pada Anak Dibandingkan Dengan Obat Anti Diabetes Oral Yang Lain. Jakarta. Fakultas Kedokteran Indonesia. 2010.
7. PERKENI. Konsensus Pengendalian dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia. 2015.
8. PERKENI. Konsensus Pengendalian dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia. 2011.
9. Ahmad, FA. Analisis Penggunaan Jamu Untuk Pengobatan Pada Pasien Di Klinik Saintifikasi Jamu Hortus Medicus Tawamangu Tahun 2012. Tesis. Jakarta. Fakultas Kesehatan Masyarakat Program Pasca Sarjana Ilmu Kesehatan Masyarakat Universitas Indonesia. 2012
10. Harismah K. Chusniatun. Pemanfaatan Daun Salam (*eugenia polyantha*) sebagai Obat Herbal dan Rempah Penyedap Makanan. *Warta LPM*. 2016. 19(2): 110-118
11. Paramitha MD. Rahamanisa S. Ekstrak Etanol Herba Sambiloto (*Andrographis paniculata*) sebagai Antidiabetik terhadap Mencit Wistar Terinduksi Aloksan. *Majority*. 2016.5(5)
12. Hamidpour R, Hamidpour M, Hamidpour S, Shahlari S. *Cinnamon from the selection of traditional applications to its novel effects on the inhibition of angiogenesis in cancer cells and prevention of Alzheimer's disease, and a series of functions such as antioxidant, anticholesterol, antidiabetes, antibacterial, antifungal, nematocidal, acaricidal, and repellent activities*. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*. 2015.5: 66-70. Elsevier
13. Gautam. Immunomodulation by curcumin. *Adv. Exp. Med. Biol*. 2007. 595:321-41.
14. Rosidi et al. Potensi Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza roxb*) Sebagai Antioksidan. Semarang. Universitas Muhammadiyah Semarang. 2012.
15. N.S Biotec Medical Equipments. Cholesterol (CHOD-PAP) Enzymatic Colorimetric Determination of Serum Cholesterol. Alexandria – Egypt. 2011.
16. Pradono, A. S. (Aloe vera L.) Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Universitas Diponegoro Tahun 2011 Lembar Pengesahan Artikel Ilmiah Pengaruh Pemberian Decocta Daun Lidah Buaya (Aloe Vera L.) Terhadap Penurunan Kadar Glukosa. (2011).
17. Reheim et al. *Fatty Sucroed Diet/Minimal Dose Of Streptozotocin Treated Rat: A Novel Model Of Gestational Diabetes Mellitus, Metabolic and Inflammatory Insigght*. Research Article: Diabetes & Metabolism. 2014.5(9):1-8
18. Horiba Abx Sas. Intended Use: Diagnostic Reagent For Quantitative In Vitro Determination Of High-Density Lipoprotein Cholesterol (HDL -C) In Human Serum Or Plasma By Colorimetry. France. 2011.
19. Horiba Abx Sas. Intended Use: Diagnostic Reagent For Quantitative In Vitro Determination Of High-Density Lipoprotein Cholesterol (LDL-C) In Human Serum Or Plasma By Colorimetry. France. 2011.
20. BioSystem S.A. Reagents Instruments. Costa Brava. *Cholesterol HDL Precipitating Reagent*. Barcelona (Spain). 206. Nomor serial 801756285; versi 1.4.
21. Damayanti, D.S., Athiroh, N., dan Aini, N. Pengaruh Ekstrak Pueraria lobata var. Kangen terhadap Kadar MDA, Reseptor α -1 Adrenergik, Profil lipid, dan Remodeling Sel Otot Polos Aorta Tikus Hipoestrogen. Publikasi, PPD UNISMA. Malang. 2007.
22. Udin, M.F. Pengaruh Pemberian Vaksin LDL-yang Dioksidasi Kombinasi dengan Adjuvan

- TT Terhadap Immunoglobulin-G Arteri Renalis, Tesis, Program Studi Biomedik Kekhususan Immunologi Universitas Brawijaya. Malang. 2005.
23. Furman. Streptozotocin- Induced Diabetic Models in Mice and Rats. Research Gate. 2015
 24. Hairrudin. Pengaruh Pemberian Ekstrak Jinten Hitam Dalam Mencegah Stres Oksidatif Akibat Latihan Olahraga Anaerobik. Jurnal Biomedis III. 2005 (1) : 1-11.
 25. Pratiwi *et al.* Pengaruh Pemberian secara Subkronik Minyak Atsiri Daun Sirsak (*Annona muricata* Linn.) Terhadap Kadar LDL dan HDL Serum Tikus Wistar. Journal of Islamic Medicine Research. 2017.1(1): 55-64.
 26. Bagus *et al.* Potensi Infusa Daun Pulutan (*Urena Lobata*) Terhadap Kadar Triglisierida (TG) dan Kolesterol Total (KT) Serum Tikus Model Diabetes Mellitus Tipe 2 (DM T-2). Jurnal Kedokteran Komunitas. 2015.3(1).
 27. Adriawan *et al.* Evaluasi Efek Anti Diabetes Melitus Ekstrak Terpurifikasi *Andrographis paniculata* (Burm.f.) Ness dan Andrografolid dengan Parameter Indeks Homa-IR. *Traditional Medicine Journal*. 2014.19(1):19-23
 28. Rachmawati *et al.* The effects of combined medicinal plants infusion on blood glucose, cholesterol, and triglyceride levels in hyperglycemic Sprague Dawley rats. *Health Science Journal of Indonesia*. 2015.6(2).
 29. Zhang *et al.* High Dietary Fructose: Direct or Indirect Dangerous Factors Disturbing Tissue and Organ Functions. *Nutrient*. 2017.9:1-25
 30. Prahastuti. Konsumsi Fruktosa Berlebihna dapat Berdampak Buruk bagi Kesehatan Manusia. *JKM*, 2011.10(2):173-189
 31. Nugroho. Hewan Percobaan Diabetes Mellitus: Patologi dan Mekanisme Aksi Diabetogenik. *Biodiversitas*. 2006. 7(4): 378-382
 32. Hayani. Analisis Kandungan Kimia Rimpang Temulawak. Temu Teknis Nasional Tenaga Fungsional Pertanian. 2006
 33. Meutia. Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Pegagan Per Oral Pada Nafsu Makan, Kadar Glukosa Darah, dan Kadar Gliserida Dalam Darah Tikus. (Tesis) Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. 2005.
 34. Galgani *et al.* Role Of Adipogenesis Signalin In The Modulation Of T Cell Funtion. *Frontiers In Immunology*. 2010. 1-12
 35. Marwati *et al.* *Epigallocatechin Gallate* Menghambat Resistensi Insulin pada Tikus dengan Diet Tinggi Lemak. *3 Laboratorium Farmasi Klinis Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang/Rumah Sakit Umum Dr. Saiful Anwar Malang*. 2012.
 36. Anas. Aktivitas Antidiabetes Fraksi N Heksan Ekstrak Etanol Daun Lenglgengan (Leucas Lavandulifolia Je. Smith) Pada Tikus Dm Tipe-2 Yang Mengalami Resistensi Insulin. 2013.
 37. Guyton dan Hall. Buku Ajar Fisiologi Kedokteran Edisi 12. Indonesia: Elsevier. 2014.
 38. Fatmawati. Pengaruh Lama Pemberian Ekstrak Daun Sambiloto (*Andrographis paniculata* Ness.) Terhadap Kadar Kolesterol, LDL (Low Density Lipoprotein), HDL (High Density Lipoprotein) dan Triglisierida Darah Tikus (*Rattus norvegicus*) Diabetes. Malang; Fakultas Sains dan Teknologi UIN. 2008
 39. Tavares de Almeida. Evaluation of lipid profile and oxidative stress in STZ-induced rats treated with antioxidant vitamin. *Universidade Federal do Mato Grosso; Campus Cuiabá; Mato Grosso-M T. Brasil*. 2012
 40. Nandhini A, Thirunavukkarasu V, Anuradha CV: Taurine modifies insulin signaling enzymes in the fructose-fed insulin resistant rats. *Diabetes*. 2005, 31:337-344
 41. Harsa. Efek Kombinasi Diet Tinggi Lemak Terhadap Profil Lemak Darah Tikus (*Rattus norvegicus*). Fakultas Kedokteran Universitas Wijaya Kusuma Surabaya. 2014.
 42. Widayati. Aspek Farmakologi Sambiloto (*Andrographis paniculata*). Kedokteran Nusantara. 2007. 40-3.
 43. Fatmawati. Pengaruh Lama Pemberian Daun sambiloto (*Andrographis paniculata*) Terhadap Kadar Kolesterol, LDL, HDL, dan Triglisierida Darah Tikus (*Rattus Norvegicus*) Diabetes. Malang. Universitas Islam Negeri Malang. 2008.
 44. Nugroho. Pengaruh Ekstrak Daun Salam [*Syzygium Polyanthum* (Wight) Walp] Terhadap Penurunan Kadar LDL Kolesterol Darah Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*). Universitas Negeri Surakarta. 2011
 45. Fitriani. Perbedaan Pengaruh Antara Ekstrak Dan Rebusan Daun Salam (*Eugenia Polyantha*) Dalam Pencegahan Penurunan Kadar Kolesterol HDL Pada Tikus Sprague Dawley. Program Studi Ilmu Gizi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro. Semarang. 2014.
 46. Perbedaan Pengaruh Antara Ekstrak Dan Rebusan Daun Salam (*Eugenia Polyantha*) Dalam Pencegahan Penurunan Kadar Kolesterol HDL Pada Tikus Sprague Dawley Setya Fitriarini, Hesti Murwani R *). Program Studi Ilmu Gizi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro. 2015.
 47. Shofiati. Perbedaan Pengaruh Antara Ekstrak Dan Rebusan Daun Salam (*Eugenia Polyantha*) Dalam Pencegahan Penurunan Kadar Kolesterol HDL Pada Tikus Sprague Dawley Setya Fitriarini. Program Studi Ilmu Gizi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro. 2013.
 48. Kim, *et al.* Anti-hyperglycemic and Anti-Inflammatory Effects of Standardized Curcuma xanthorrhiza Roxb. Extract and Its Active Compound Xanthorrhizol in High-Diet-Induced Obese Mice. *Evidence Based-Complementary and Alternative Medicine*. 2014. Hlm. 1-10

49. Budiarto. Pengaruh Pemberian Ekstrak Rimpang Temulawak (*Curcuma Xanthorrhiza Roxb.*) Dan Jintan Hitam (*Nigella Sativa*) Terhadap Profil Lipid Tikus *Sprague Dawley* Dislipidemia. Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro. 2017